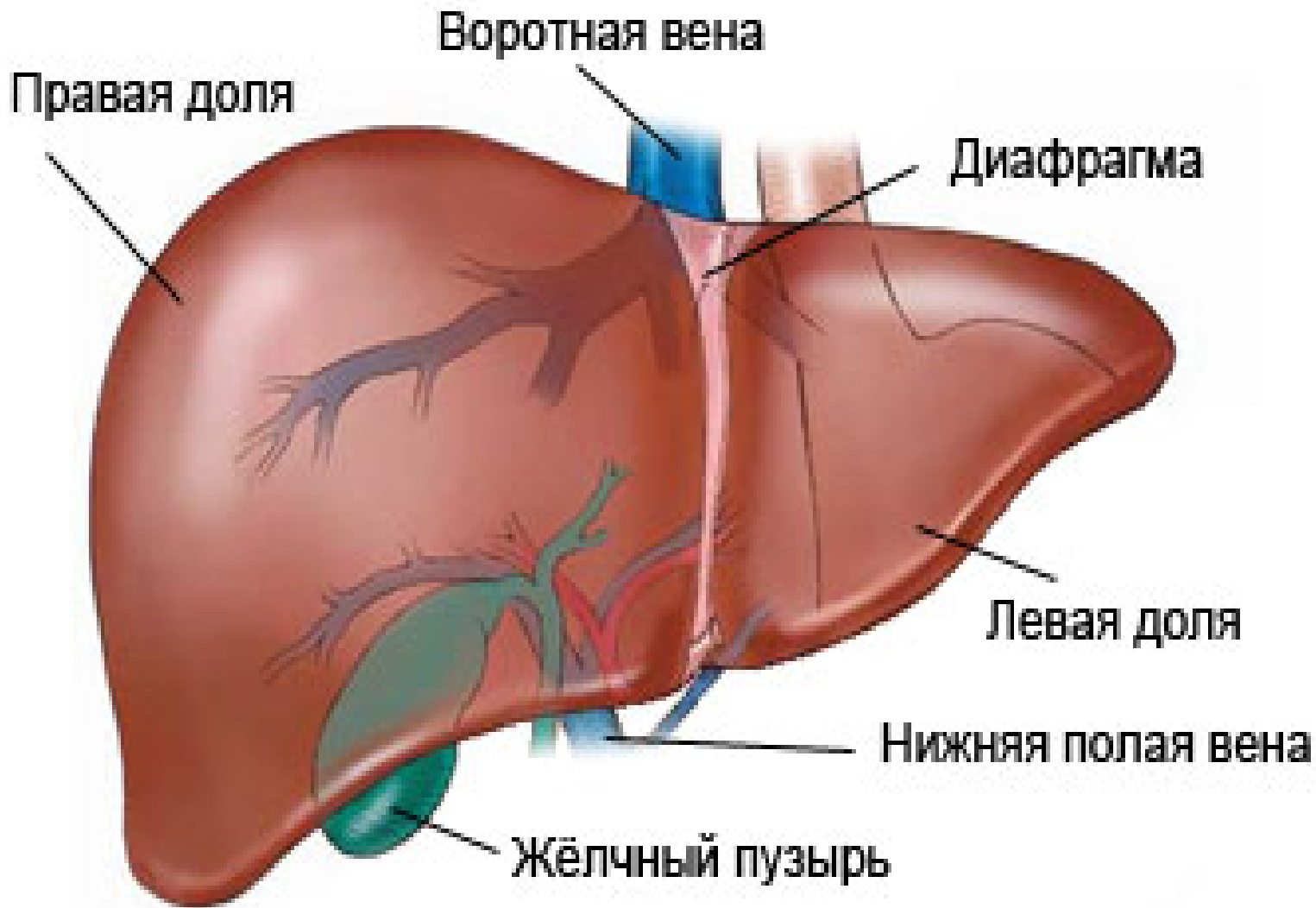


*Хронический гепатит.  
Жировая и пигментная  
дистрофия печени.*

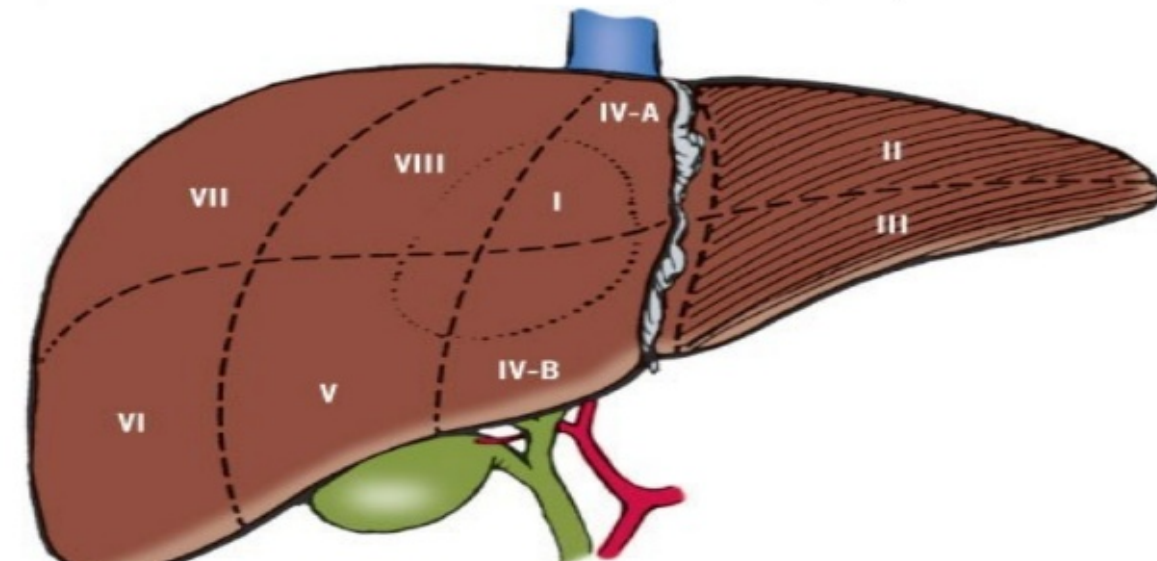
**Рустамов М.Н.**

**Белорусский государственный медицинский университет**

**Кафедра кардиологии и внутренних болезней**

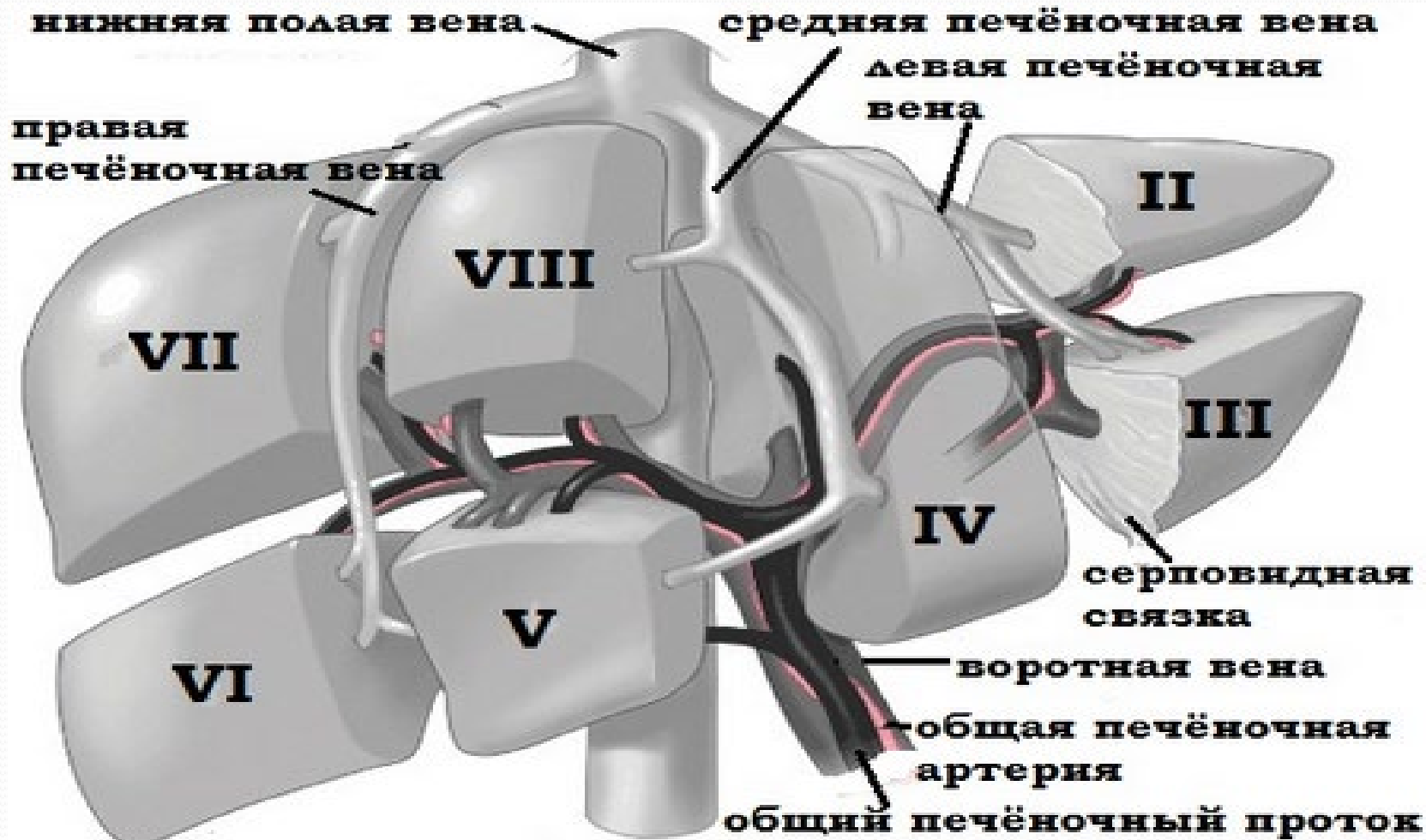


## СЕКТОРЫ ПЕЧЕНИ (по схеме Куино)



**Суть:** воротная вена, желчные пути и печеночная артерия (глиссона ножка) разделяются на отдельные сегментарные ветви (сегмент, сектор и доля) автономные по кровообращению, лимфооттоку, оттоку желчи и иннервации.

**Выделяют:** 2 доли, 5 секторов и 8 сегментов. Сегменты следуют по часовой стрелки начиная с хвостатой доли. Сегменты разделены «фиссурами» – отсутствуют сосуды и протоки портальной системы.



Abdomen

#120

[20] 0.  
G39/  
FA2/  
MIO.  
TISO

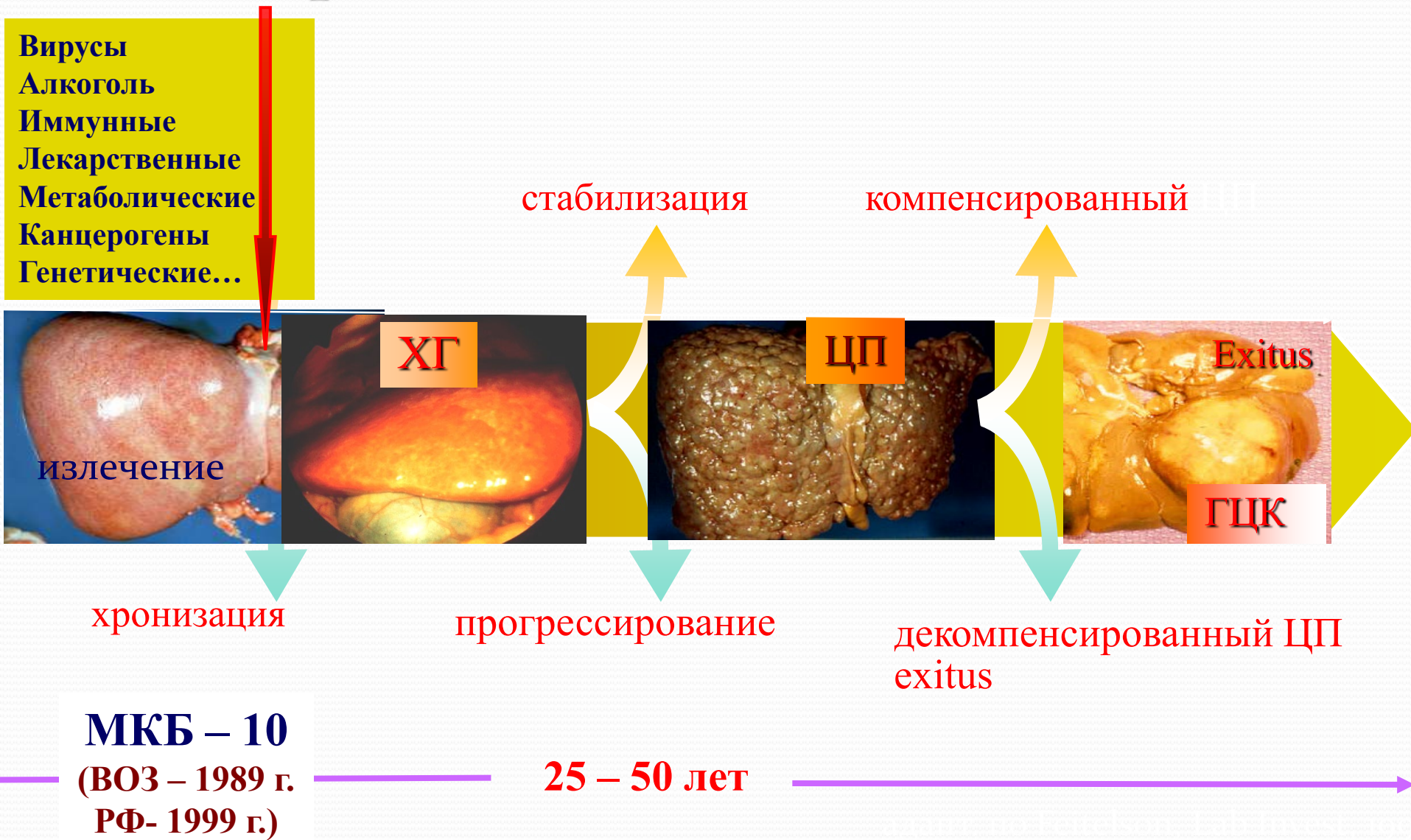




# Актуальность проблемы

- По данным ВОЗ гепатитом В заражены более **2 миллиардов** людей, более **350 миллионов** больные и более **двух миллионов** умирают ежегодно
- Вирус гепатита В обладает большей активностью по сравнению с вирусом СПИД (*в сто раз и более*)
- Хроническим гепатитом С инфицированы около **300 - 700 миллионов** человек в мире
- Высокая смертность
- Высокая стоимость лечения
- Необходимость трансплантации печени

# Эволюция хронических заболеваний печени





# Хронические гепатиты

- *Определение* это – полиэтиологические хронические (длительностью более 6 мес.) поражения печени воспалительно-дистрофического характера с умеренно выраженным фиброзом и преимущественно **сохраненной дольковой структурой** печени.
- Группа заболеваний печени, развивающихся после перенесенного вирусного гепатита, приема некоторых медикаментов, при злоупотреблении алкоголем и с длительностью воспалительного процесса более 6 месяцев.
- 70% от общего количества хронических гепатитов обусловлено вирусами гепатитов В, С, Д и G.

# **КЛАССИФИКАЦИЯ ХГ (IWR. WCG – 1994)**

## **Этиология**

- **аутоиммунный гепатит**
- **хронический вирусный гепатит В**
- **хронический вирусный гепатит С**
- **хронический вирусный гепатит D**
- **хронический вирусный гепатит, не характеризующийся иным образом**
- **хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или как аутоиммунный**
- **хронический лекарственный гепатит**
- **первичный билиарный цирроз**
- **первичный склерозирующий холангит**
- **болезнь Вильсона-Коновалова**
- **болезнь недостаточности альфа-антитрипсина**

# **Критерии диагностики хронических заболеваний печени (ХЗП)**

- **Этиологический фактор**
- **Степень активности**
- **Стадия печеночного процесса**

IWP. WCG – 1994

J.G. Desmet, M. Gerber, J.H. Hoofnagеле et al. Hepat; 1994; 14:1513-1520

# *Основные патологические синдромы поражения печени*

- Синдром цитолиза
- Синдром холестаза
- Мезенхимально-воспалительный синдром
- Синдром печеночно-клеточной недостаточности

# Синдром цитолиза

Увеличение активности индикаторных ферментов в сыворотке крови:

- аланинаминотрансферазы (АлАТ);
- аспартатаминотрансферазы (АсАТ);
- $\gamma$  – глутамилтрансферазы (ГГТП);
- глутаматдегидрогеназы (ГДГ);
- лактатдегидрогеназы (ЛДГ) 4, 5.

Увеличение в сыворотке крови концентрации:

- железа;
- витамина В<sub>12</sub>;
- конъюгированного билирубина.

**Коэффициент де Ритиса - соотношение АСТ/АЛТ**

**N - 1,33 (0,91-1,75)**

# Синдром цитолиза

АЛТ катализирует перенос аминокетогруппы с аланина на  $\alpha$ -кетоглютаровую кислоту, в наибольших количествах содержится в печени в цитоплазме гепатоцита, ее повышение коррелирует со степенью цитолиза.

АСТ катализирует перенос аминокетогруппы с аспарагиновой кислоты на  $\alpha$ -кетоглютаровую кислоту.

АСТ широко распространена в тканях человека, имеет митохондриальные и цитоплазматические изоферменты.

Значительное повышение АСТ свидетельствует о некрозе гепатоцита, сопровождающегося распадом клеточных органелл.

# Синдром холестаза

Увеличение активности экскреторных ферментов в сыворотке крови:

- щелочной фосфатазы;
- $\gamma$  – глутаматтранспептидазы.

Увеличение сывороточной концентрации:

- желчных кислот;
- холестерина;
- $\beta$ -липопротеидов;
- конъюгированного билирубина.

# Мезенхимально-воспалительный синдром

В крови выявляются:

- **увеличение** концентрации общего белка;
- **увеличение** уровней  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -фракций глобулинов;
- **увеличение** уровней IgA, IgM, IgG;
- **положительные** осадочные пробы – тимоловая, сулемовая;
- **положительный** С-реактивный протеин;
- антитела к ткани печени;
- LE – клетки;
- лейкоцитоз, ускорение СОЭ.



# Синдром печеночно-клеточной недостаточности

В сыворотке крови **снижена** активность секреторных ферментов:

- холинэстеразы;
- псевдохолинэстеразы.

В сыворотке крови **снижены** концентрации:

- альбуминов;
- холестерина;
- мочевины;
- протромбина;
- фибриногена;
- V, VII, IX, X факторов свертывания крови;
- церулоплазмина.

# **Биохимические критерии активности хронического гепатита**

<b>Степень активности</b>	<b>Уровень АЛТ</b>	<b>Морфологическая активность по ИГА</b>
<b>Норма</b>	<b>N</b>	<b>Ткань печени не изменена</b>
<b>Низкая активность</b>	<b>Менее 3 N</b>	<b>Слабо выраженная</b>
<b>Умеренная</b>	<b>От 3 до 10 N</b>	<b>умеренная</b>
<b>Высокая</b>	<b>Более 10 N</b>	<b>Выраженная</b>

# Методы исследований



ЭГДС, ЭРХПГ, КТ/МРТ, МРТХ...

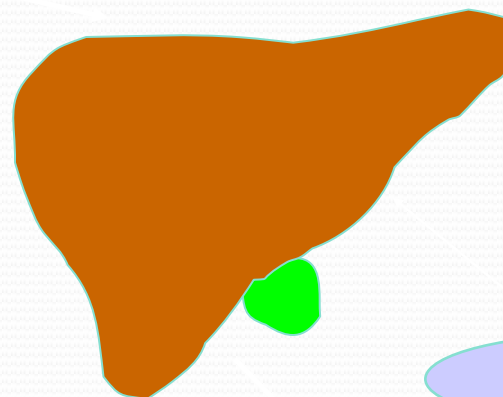
Клинические и  
параклинические  
методы

БИОХИМИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ

ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ

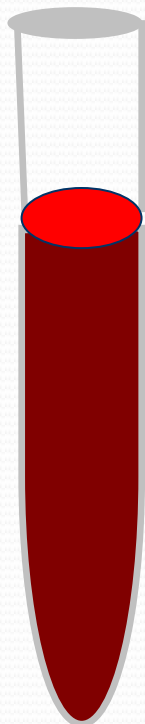
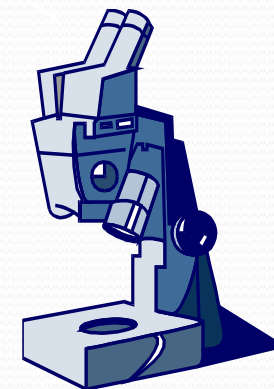
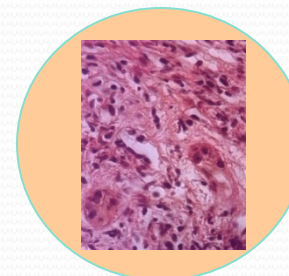
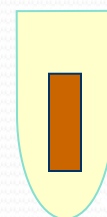
МАРКЕРЫ ВИРУСНЫХ  
ГЕПАТИТОВ

IFA      PCR



УЗИ

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ



# *Вирусные гепатиты (определение)*

Это – группа этиологически неоднородных антропонозных заболеваний, вызываемых гепатотропными вирусами (А, В, С, D, Е, G, TTV, SEN и, вероятно, другими), имеющая разные механизмы заражения и характеризующаяся преимущественным поражением гепатобилиарной системы с развитием общетоксического, диспепсического и гепатолиенального синдромов, нарушением функций печени и нередко желтухой

# Механизмы передачи



- *Фекально-оральный* -  
вирусные гепатиты  
А и Е

- *Гемоперкутанный* -  
вирусные гепатиты  
В, D, С, G,  
● TTV, SEN.

# *Пути передачи вируса гепатита А*

- ВОДНЫЙ
- ПИЩЕВОЙ
- КОНТАКТНО-БЫТОВОЙ
- ПОЛОВОЙ (орально-генитальный, орально-анальный)
- Парентеральный (около 5%)



Восприимчивость всеобщая, наиболее часто регистрируется среди детского населения 3-12 лет в организованных коллективах и у молодых лиц 20-29 лет

# *Пути передачи вируса гепатита E*

- ВОДНЫЙ
- ПИЩЕВОЙ
- КОНТАКТНО-БЫТОВОЙ (не исключается)



Восприимчивость всеобщая, наиболее часто регистрируется у молодых лиц 15-29 лет

# Пути передачи вирусов гепатитов В, Д, С, G

Передача происходит:

- *при половых контактах*
- *от беременной матери будущему ребенку*

Вирусы могут передаваться через следующие биологические жидкости:

*Кровь Сперма Слюна Вагинальные выделения Пот Слеза*

В большинстве случаев передаются через кровь:

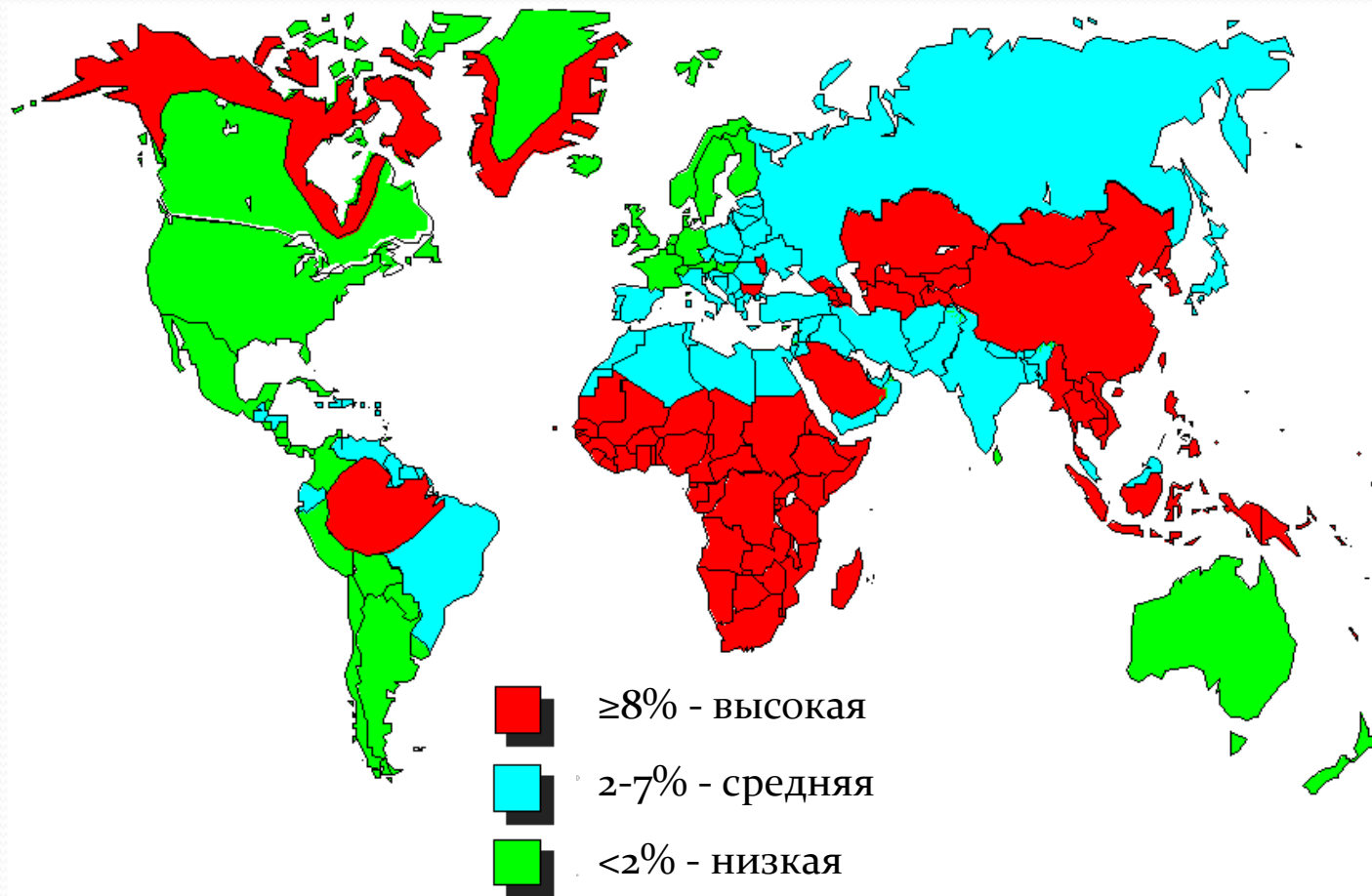
- *в результате пореза острыми контаминированными предметами*
- *в результате многократного использования одной и той же иглы для внутривенных инъекций*
- *при переливании крови*
- *наркоманами*



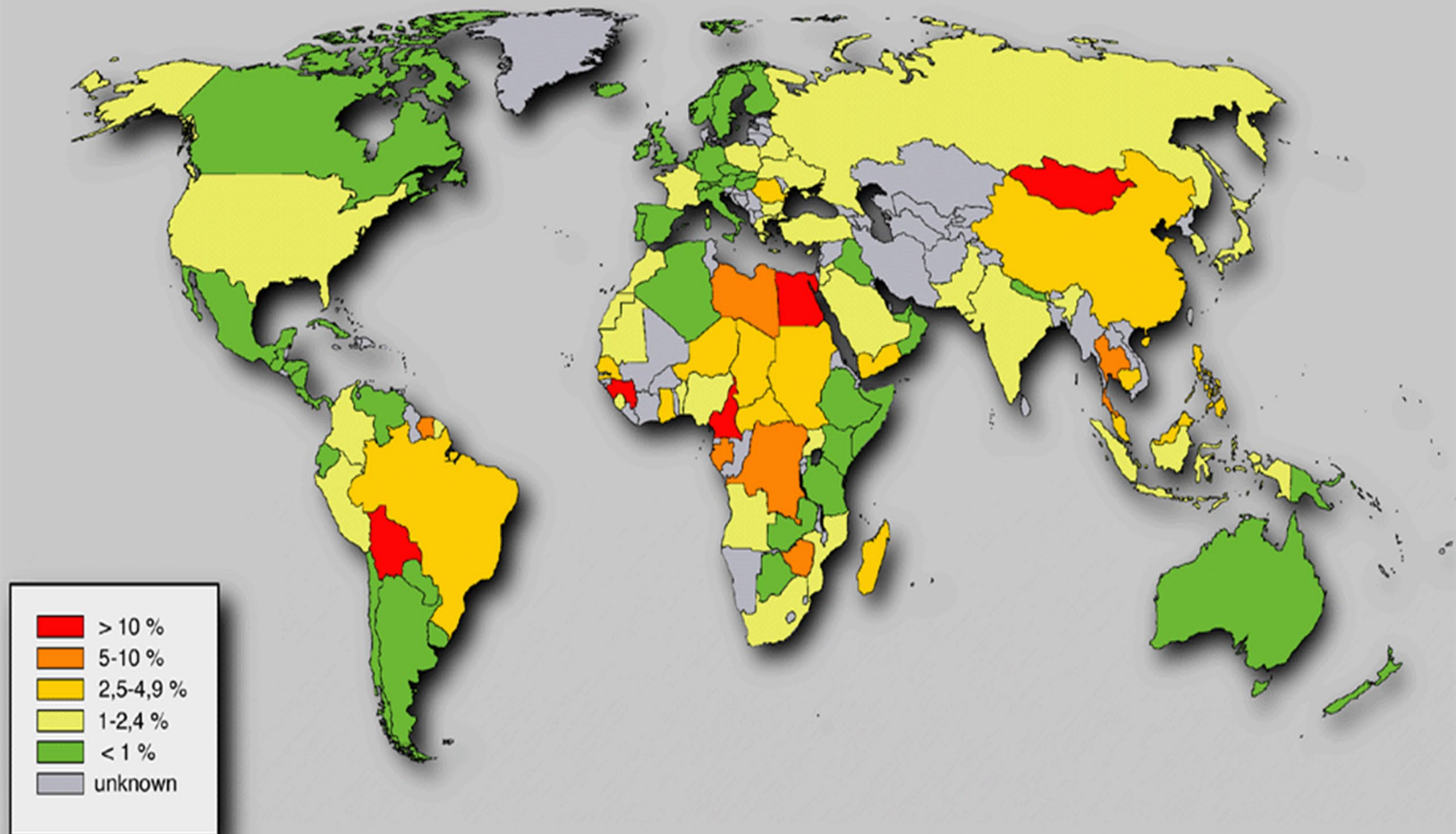
# Малоизученные возбудители вирусных гепатитов

- **GBV-A, GBV-B, GBV-C** – РНК-содержащие вирусы семейства флавивирусов (J.K.Mushahwar, Abbot Laboratories, 90th)
- GBV-C структурно аналогичен ВГГ
- GBV-A и GBV-B относятся к вирусам обезьян
- **TTV** (transfusion transmitted virus), ДНК-содержащий вирус, описан 5 случаев посттрансфузионного гепатита, через 8-11 недель после переливания (Япония, 1997). Установлено 3 генотипа, 9 субтипа. Недавно в Западной Сибири изолирован у больных криптогенным гепатитом
- **SEN**-вирус ДНК-содержащий вирус выделен от больного ВИЧ-инфекцией с признаками поражения печени (Италия, 1999)
- SEN-вирусом может быть инфицирован: 3% больных гемофилией, 40-60% наркоманов, внутривенно использующих наркотики, и 60% больных криптогенными гепатитами

# Распространенность вирусного гепатита В

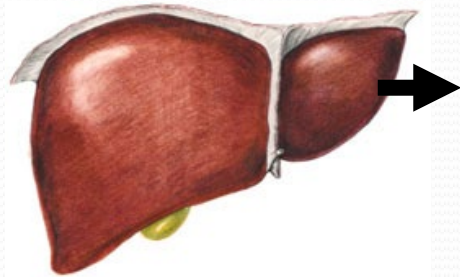


# Распространенность вирусного гепатита С

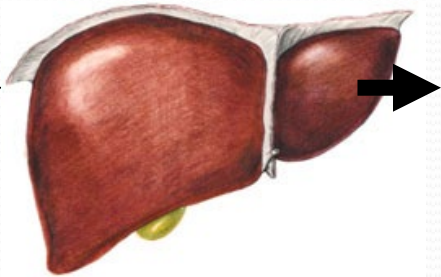


# Заболевание и его последствия

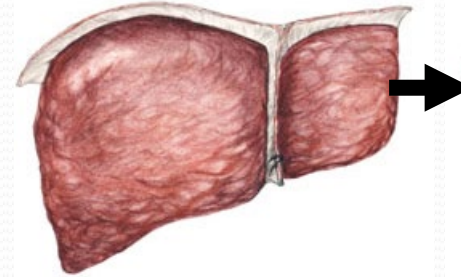
Острый гепатит



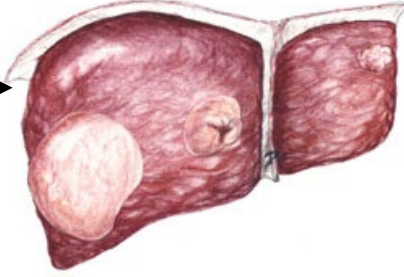
Хронический гепатит



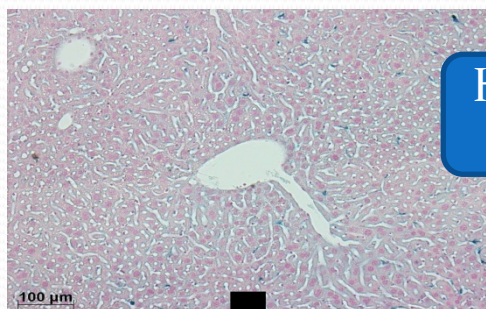
Цирроз печени



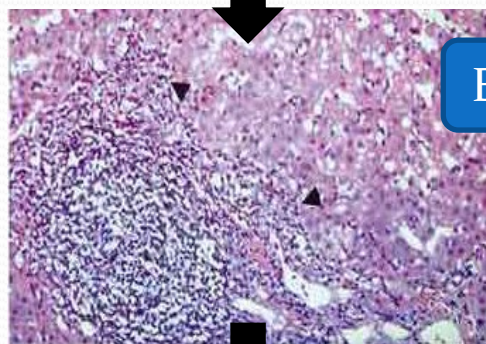
Гепатоцеллюлярная  
карцинома



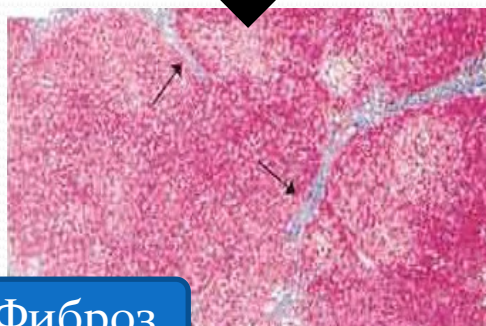
# Морфологические изменения в печени при вирусных гепатитах



Нормальная  
печень



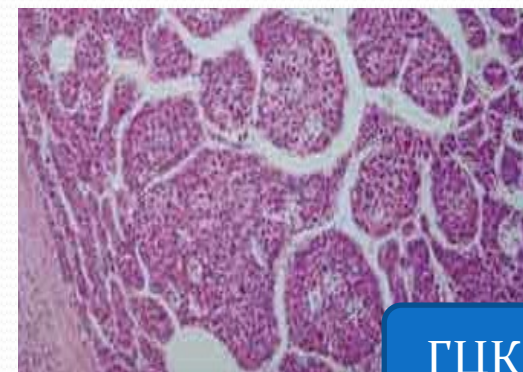
Воспаление



Фиброз



Цирроз



ГЦК

# Диагностика



- Специфическая диагностика вирусных гепатитов основана на определении антигенных и антительных маркеров этих заболеваний.

## Диагностические маркеры вирусных гепатитов А и Е

Нозология	Маркер	Характеристика маркера	Клиническое значение
Гепатит А	IgM анти-HAV	Антитела класса М к вирусу гепатита А	Указывают на острую инфекцию
	IgG анти-HAV	Антитела класса G к вирусу гепатита А	Свидетельствуют о перенесенной инфекции или HAV-постинфекции, сохраняются пожизненно
Гепатит Е	IgM анти-HEV	Антитела класса М к вирусу гепатита Е	Указывают на острую инфекцию
	IgG анти-HEV	Антитела класса G к вирусу гепатита Е	Свидетельствуют о перенесенной инфекции или HEV-постинфекции

# Диагностические маркеры вирусного гепатита В

Нозология	Маркер	Характеристика маркера	Клиническое значение
Гепатит В	HBsAg	Поверхностный антиген HBV	Маркирует инфицированность HBV
	HBcAg	Ядерный «е»-антиген HBV	Указывает на репликацию HBV в гепатоцитах, высокую инфекционность крови и высокий риск перинатальной передачи вируса
	HBcAg	Ядерный «core» антиген HBV	Маркирует репликацию HBV в гепатоцитах, обнаруживается только при морфологическом исследовании биоптатов печени и на аутопсии, в крови в свободном виде не выявляется
	Анти-НВс (total) (HBcAb)	Суммарные антитела к HBcAg	Важный диагностический маркер, особенно при отрицательных результатах индикации HBsAg, используется для ретроспективной диагностики ГВ и при неverified гепатитах, определяют HBcAb без разделения на классы
	IgM Анти-НВс (HBcAb IgM)	Антитела класса М к ядерному антигену	Один из наиболее ранних сывороточных маркеров ГВ, наличие его в крови указывает на острую инфекцию (фазу болезни), при хроническом ГВ маркирует репликацию HBV и активность процесса в печени
	анти-НВе (HBcAb)	Антитела к «е» - антигену	Может указывать на начало стадии реконвалесценции, (исключение – мутантная форма HBV)
	анти-НВс (HBsAb)	Протективные антитела к поверхностному антигену HBV	Указывают на перенесенную инфекцию или наличие поствакцинальных антител (их защитный титр от HBV-инфекции $\geq 10$ МЕ/л); обнаружение же антител в первые недели ГВ прогнозирует развитие гипериммунного варианта fulminantного ГВ
	HBV- DNA	ДНК вируса ГВ	Маркер наличия и репликации HBV



# Диагностические маркеры вирусных гепатитов D, C и G

Нозология	Маркер	Характеристика маркера	Клиническое значение
Гепатит D	IgM анти-HDV	Антитела класса М к вирусу гепатита D	Маркирует репликацию HDV в организме
	IgG анти-HDV	Антитела класса G к вирусу гепатита D	Свидетельствует о возможной инфицированности HDV или перенесенной инфекции
	HDAg	Антиген вируса GD	Маркер наличия HDV в организме
	HDV- RNA	РНК вируса GD	Маркер наличия и репликации HDV
Гепатит C	анти-HCV IgG	Антитела класса Gк вирусу гепатита C	Свидетельствует о возможной инфицированности HCV или перенесенной инфекции (определяются в скрининговых исследованиях)
	анти-HCV core IgM	Антитела класса М к ядерным белкам HCV	Указывают на текущую инфекцию (острая или хроническая в фазе реактивации)
	анти-HCV core IgG	Антитела класса G к ядерным белкам HCV	Свидетельствует об инфицированности HCV или перенесенной инфекции
	анти-HCV NS	Антитела к неструктурным белкам HCV	Обычно обнаруживаются в хронической стадии GC
	HCV- RNA	РНК вируса GC	Маркер наличия и репликации HCV
Гепатит G	HGV- RNA	РНК вируса GG	Маркер наличия и репликации HGV

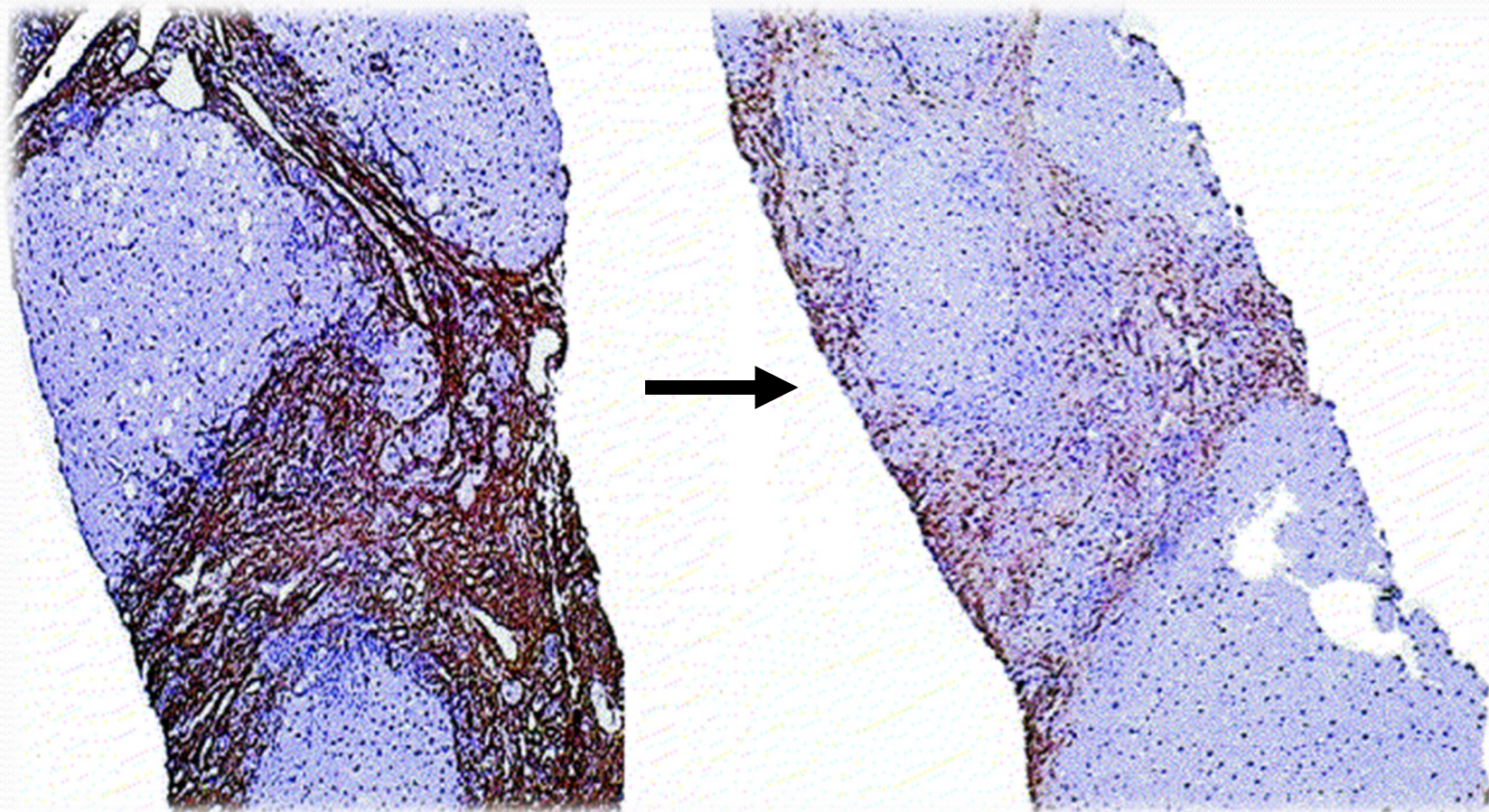
# Динамика появления маркеров вирусного гепатита В



# Особенности лечения ВТ

- Для лечения хронических HBV инфекций - **альфа-интерферон** или **ламивудин** **но**, даже в случаях с вертикальной трансмиссией HBV инфекции, анти-HBe серологическая конверсия до и после лечения наблюдается приблизительно в **20-25%** случаев.
- **Альфа-интерферон**. Подобно результатам на взрослых, **общий ответный уровень у детей был разочаровывающим, в пределах от 5 до 20%**.
- **Альфа-интерферон индуцирует множество побочных эффектов**, которые могут включать **задержку роста у детей**. Лечение хронических носителей HBe-Ag в детстве рекомендуется начинать со второго года жизни.
- **Комбинированная терапия альфа-интерфероном и рибавирином получила широкое применение у взрослых.**

*Гистологическое подтверждение эффективности  
противовирусного лечения при хроническом гепатите В*



# *Частота побочных эффектов пегилированных интерферонов и рибавирина*

● Миалгия	42-46%
● Бессонница	37-40%
● Тошнота	29-43%
● Артралгия	27-34%
● Депрессия	20-35%
● Кожные проявления	21-58%

# *Рибавирин: побочные эффекты*

- Гемолитическая анемия
- Кашель и одышка
- Прурит, алопеция, сыпь
- Бессонница
- Депрессия
- Анорексия, тошнота, потеря в весе

# *Общие побочные эффекты интерферонов*

- Цитопении
- Изменения психики
- Гриппоподобные симптомы
- Кожные изменения
- Снижение либидо
- Импотенция (около 50% )

# Профилактика

- При ВГА и ВГЕ: главное мероприятие - обезвреживание источника инфекции, раннее выявление больных.
- Обязательная госпитализация не менее чем на 4 недели от начала заболевания или на 3 недели от появления желтухи; при обострениях - до их ликвидации.
- Текущая и заключительная дезинфекция в очаге инфекции.
- Иммуноглобулин контактными детям до 7 лет вводят по 1 мл внутримышечно сразу после контакта. При внутрибольничном инфицировании дозу удваивают.
- В детских коллективах вводится карантин на 35 дней со дня изоляции больного.
- Детям, не болевшим ранее ВГА, вводится иммуноглобулин.
- Прием новых детей, не болевших ВГА, разрешается только после введения им иммуноглобулина.
- При ОРВИ, увеличении размеров печени, повышении температуры - исследуется кровь на активность АЛТ 1 раз в 10 - 15 дней.
- Иммунизация
- Инактивированные моновакцины «ГЕП-А-ин-ВАК», «HARVIX» и дивакцины А/В
- При ВГВ - правильный отбор доноров.
- Детей после гемотрансфузий наблюдают в поликлинике 6 месяцев.



# Активная иммунизация



- Единственная возможность длительного повышения невосприимчивости к ГВ.
- Эффективность массовой вакцинации получила самые широкие подтверждения.
- В гиперэндемичных регионах широкая вакцинация против ГВ позволила снизить распространение гепатоцеллюлярной карциномы.
- Разработаны 2 типа лицензированных коммерческих вакцин против ГВ: плазменная и дрожжевая генно-инженерная.

# Кто подлежит иммунизации?

Категории лиц, перечисленные ниже, могут находиться в непосредственном контакте с инфицированной кровью или биологическими жидкостями и относятся к группам риска

## 1. Персонал медицинских учреждений

- Врачи
- Стоматологи
- Медицинские сестры
- Акушерки
- Персонал наркологических и психиатрических лечебных заведений

## 2. Технический персонал

- Работники моргов
- Лаборанты, работающие с пробами крови
- Лаборанты-патологоанатомы

## 3. Группы профессионального риска

- Работники похоронных бюро
- Бальзаматоры
- Пожарные
- Сотрудники службы скорой помощи

- Работники исправительно-трудовых учреждений

## 4. Другие категории граждан

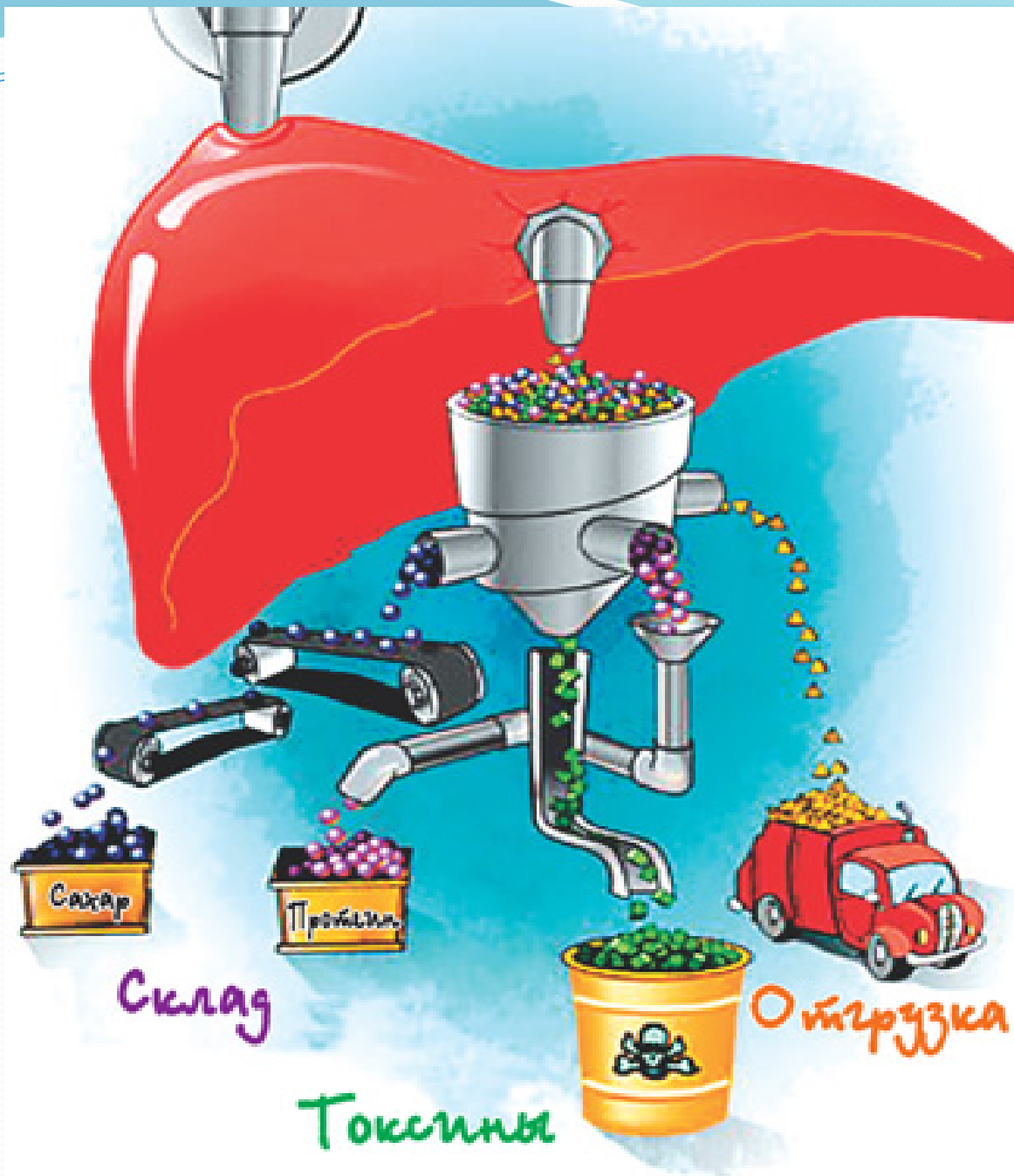
- Лица, отбывающие на долгий срок в страны Африки, Дальнего и Среднего Востока
- Больные гемофилией
- Больные, страдающие хронической печеночной недостаточностью
- Лица, ведущие беспорядочную половую жизнь
- Мужчины-гомосексуалисты
- Проститутки
- Наркоманы
- Лица, имеющие тесный контакт с больными или носителями вируса
- Дети матерей-носителей вируса

# *Тшохсичесқий гепатит*

## **Этиология**

I. Предсказуемые, дозозависимые поражения печени

II. Непредсказуемые, дозозависимые поражения печени



# Токсический гепатит

## I. Предсказуемые, дозозависимые поражения печени

- Обычно связаны со случайным употреблением токсических веществ промышленного (ядохимикаты и др.) и растительного (ядовитые грибы и др.) происхождения.
- При приеме больших доз парацетамола, салицилатов происходит непосредственное повреждение гепатоцитов и развивается острый гепатит или хронический агрессивный гепатит
- При использовании больших доз тетрациклинов возникают жировая дистрофия печени и печеночная недостаточность
- Большие дозы азатиоприна, 6-меркаптопурина обуславливают развитие холестаза и печеночного некроза
- четыреххлористый углерод

# *Токсический гепатит*

**II. Непредсказуемые, дозозависимые поражения печени**, преимущественно медикаментозного происхождения, развиваются только у малого числа лиц. Они появляются после скрытого периода очень различной продолжительности и полученная доза обычно небольшая. Частота осложнений при лечении этими средствами невысока, иначе их нельзя было бы использовать в качестве лекарственных препаратов

# *Токсический гепатит*

## **Механизмы действия токсических веществ:**

- нарушение экстра- и интрагепатоцитарного транспорта токсических веществ;
- нарушение биотрансформации токсических веществ в гепатоцитах;
- физико-химические нарушения макромолекул мембран гепатоцитов, мембран органелл;
- угнетение синтеза белков или активности ферментов;
- изменение метаболического равновесия индукцией ферментов;
- аллергия

# *Токсический гепатит*

Формы поражения печени:

- I. Острый токсический гепатит
- II. Хронический активный (жировой) гепатит
- III. Холестатический гепатит



# Токсический гепатит

## I. Острый токсический гепатит

Клиника напоминает клинику острого вирусного гепатита, но в отличие от него особенно часто наблюдается стеатоз. Развивается бурно, проявляется диспепсическими расстройствами, признаками общей интоксикации и желтухой. Печень вначале увеличена, мягковатой консистенции. В дальнейшем печень не пальпируется, так как размеры ее уменьшаются. В крови значительно повышаются уровни печеночных ферментов. Изменения других печеночных проб не характерны. СОЭ может увеличиваться. При биопсии печени обнаруживают жировую дистрофию гепатоцитов вплоть до некроза.

# *Токсический гепатит*

## **II. Хронический активный (жировой) гепатит**

Возможна малосимптомная форма, при которой клиническая картина характеризуется поражением других органов. В типичных случаях отмечаются выраженные диспепсические явления, общая слабость, тупая боль в правом подреберье и редко бывает желтуха. Печень умеренно увеличена, край гладкий, болезненный при пальпации. Увеличение селезенки не характерно. Уровень ферментов в сыворотке крови незначительно или умеренно повышен, часто повышено содержание холестерина, бета-липопротеидов. Нарушена выделительная функция печени. При биопсии печени диагностируют жировую дистрофию печени, иногда с элементами белковой дистрофии

# Токсический гепатит

## III. Холестатический гепатит

Может быть острым или иметь хроническое течение, проявляющееся желтухой, зудом кожи, умеренным увеличением печени, обесцвечиванием стула, темным цветом мочи. Нередко наблюдаются лихорадка, аллергические сыпи, эозинофилия в крови. Лабораторно определяют **гипербилирубинемия** с преимущественным увеличением связанного (**конъюгированного**) билирубина, повышенный уровень **щелочной фосфатазы, альдолазы** в сыворотке крови, **гиперхолестеринемия, нередко - увеличение СОЭ**. При биопсии выявляют накопление билирубина в гепатоцитах, ретикулоэндотелиоцитах и во внутридольковых желчных ходах, а также белковую дистрофию гепатоцитов

# Лекарственный гепатит

На фоне заметных успехов современной гепатологии, в первую очередь в лечении вирусных гепатитов, **лекарственные поражения печени остаются в тени.** Хотя все врачи осведомлены о возможности развития **гепатотоксических реакций** на разнообразные препараты, **в клинической практике этот диагноз формулируется неоправданно редко.**

# АКТУАЛЬНОСТЬ

Согласно данным клиники Мейо (США), побочные эффекты лекарственных средств выступают в роли причинного фактора **желтухи у 2–5%** госпитализированных больных. По этим же данным, **40%** гепатитов у пациентов **старше 40 лет** и **25%** случаев **фульминантной печеночной недостаточности (ФПН)** обусловлены **лекарственной гепатотоксичностью**.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Практически все исследователи подчеркивают, что истинную распространенность лекарственных поражений печени оценить весьма затруднительно. Это обусловлено, с одной стороны, **нередкими случаями сокрытия побочных эффектов лекарств врачами**, с другой — **недостаточной осведомленностью об их клинических проявлениях.**

# ТЕРМИНОЛОГИЯ

**Гепатотоксичность** – это повреждение печени, вызванное лекарствами и другими химическими агентами.

**Побочное действие лекарств** – это вредный, непреднамеренный эффект, развивающийся при приеме адекватных доз препаратов с целью профилактики и лечения.

# Побочное действие лекарств

Дать определение побочным реакциям препаратов на печень сложнее, поскольку биохимические тесты, призванные определять повреждение печени, могут повышаться при адаптивном ответе на лекарственное средство. Однако повреждение печени в результате действия лекарств следует рассматривать при условии **повышения АЛТ, ЩФ и/или билирубина более чем в 2 раза от верхней границы нормы.**

*Тяжесть лекарственного повреждения печени может быть различной: от минимальных неспецифических изменений структуры и функции органа до фульминантной печеночной недостаточности, цирроза и рака печени.*



**О возможности  
лекарственного  
поражения  
печени известно  
более 50 лет**



# Распространенность лекарственных поражений печени

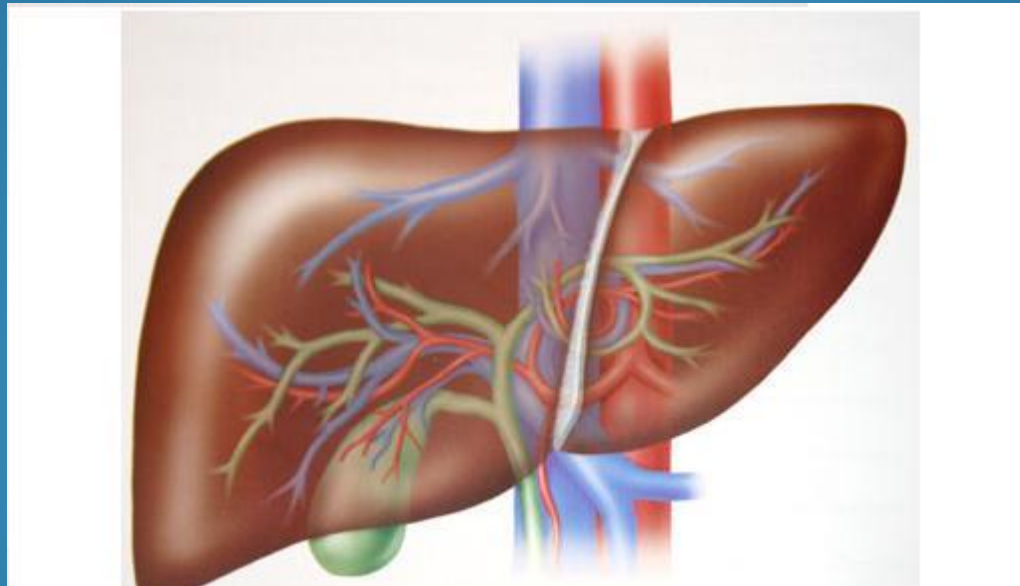
- 10% от всех побочных реакций , связанных с фармакотерапией
- 2,5-4.0% - острая желтуха
- 0,7-20% - в структуре острых и хронических заболеваний печени
- 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет
- 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности

Буеверов А.О., 2001, Никитин И.Г., Сторожаков Г.И.;  
Vuppalanchi R., Liangpunsakul S., Chalasani N., 2007


Потенциальной способностью вызывать поражение печени  
обладают практически все лекарственные средства,

Т.К.

печень играет ведущую роль в метаболизме большинства  
лекарственных веществ



Значительную роль в развитии лекарственного поражения печени играют **доза** препарата, **продолжительность приема** лекарственного средства, **концентрация** препарата в сыворотке крови




«Все есть яд и все есть  
лекарство. Все зависит от  
ДОЗЫ»

Гиппократ



«Нет ни лекарства, ни яда.  
Есть только доза».

Парацельс



Лекарственные поражения печени  
**чаще** возникают при **энтеральном**  
**применении** лекарственных средств,  
что связано с особенностями  
кровообращения печени и метаболизма  
в ней лекарственных веществ

# Факторы риска

Возраст

Пол

Генетические факторы

Предшествующий анамнез

Одновременное применение нескольких лекарственных препаратов

Алкоголь

Трофологический статус

Фоновое заболевание печени

Другие заболевания

Беременность



# Факторы риска: возраст

Лекарственные поражения печени наиболее часто развиваются у детей младше трех лет и у взрослых старше 40 лет.

С возрастом увеличивается не только частота встречаемости, но и тяжесть поражения печени

# Факторы риска: пол

**Женщины** в большей степени предрасположены к развитию **лекарственного гепатита**.

При медикаментозных **холестатических реакциях** наблюдается **одинаковое половое распределение**

# Факторы риска: генетические факторы

1. Генетически обусловленный **дефицит глутатионсинтазы** может повышать чувствительность к парацетамолу
2. **Семейная предрасположенность** описана на примере фенитоина
3. Особенности **HLA**-антигенов, например при холестатических реакциях на амоксициллин с клавулановой кислотой, тиопронин и другие

# **Факторы риска: предшествующий анамнез**

**Риск развития лекарственного поражения печени повышен у лиц, имеющих указания в анамнезе на побочные реакции от применения данного препарата или его аналога.**

# **Факторы риска: одновременный прием нескольких лекарственных препаратов**

Поражение печени с большей вероятностью следует ожидать у пациентов, принимающих не одно, а несколько фармакологических препаратов

# Факторы риска: употребление алкоголя

Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к тому, что гепатотоксические реакции возникают при **более низких дозах**, а также **увеличивают степень тяжести** лекарственного поражения печени

# Факторы риска: трофологический статус

У пациентов, страдающих **ожирением**, повышен риск развития гепатита при применении галотана.

**Голодание** предрасполагает к развитию гепатотоксичности при приеме парацетамола и изониазида.

# **Факторы риска: Фоновое заболевание печени**

Наличие любого острого или хронического заболевания печени является фактором риска развития и лекарственного поражения печени. Зачастую присоединение лекарственного поражения остается нераспознанным и трактуется как обострение или декомпенсация основного заболевания, что связано с объективными трудностями в диагностике данного состояния.



# Факторы риска: другие заболевания

Среди заболеваний, при которых повышен риск развития лекарственного поражения печени, выделяют ревматоидный артрит, сахарный диабет, хроническую почечную недостаточность и трансплантированную почку, ВИЧ-инфекцию и СПИД и ряд других.

## Таблица 2. Молекулярные механизмы лекарственных поражений печени

- Перекисное окисление липидов
- Денатурация белков
- Истощение запасов АТФ
- Нарушение функции митохондрий
- Образование свободных радикалов
- Образование галтенов
- Связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами
- Блокада транспортной РНК
- Связывание с мембранными рецепторами
- Нарушение гомеостаза кальция
- Разрушение цитоскелета

## Патогенез:

Лекарства, обладающие наиболее высоким гепатотоксичным потенциалом:

1. обладающие **непосредственным токсическим потенциалом** (прямое повреждающее действие)
2. вызывающие **реакции идиосинкразии** и вызывающие повреждение печени у лиц, обладающих **индивидуальной непереносимостью** данного препарата. Развитие таких подобных реакций часто **невозможно предугадать заранее**

# Примеры лекарственных поражений печени

(по Т. Лопаткиной, Э. Бурневич)

Реакция	Лекарственное средство
Острый некроз гепатоцитов	Парацетамол, галотан, четыреххлористый углерод, яд бледной поганки, кокаин, Fe
Острый гепатит	Допамин, изониазид, галотан, кетоконазол, фенитоин
Хронический гепатит	Нитрофураны, метилдопа, аспирин, изониазид, тразодон, статины
Стеатоз печени	Амиодарон, тетрациклины, этанол, аспирин, кортикостероиды, нифедипин
Холестаз	Эстрогены, антитиреоидные препараты, эритромицин, нитрофураны, азотиоприн, амоксициллин /клавулановая кислота
Гранулематоз	Сульфаниламиды, дилтиазем
Фиброз	Метотрексат, витамин А
Сосудистые повреждения	Азотиоприн, половые гормоны, цитостатики, анаболические стероиды
Опухоли	Эстрогены, андрогены

# Лекарства, способствующие развитию хронического гепатита и цирроза печени

(по Т. Лопаткиной, Э. Бурневич)

- Амiodарон (кордарон)
- Ацетаминофен (парацетамол)
- Галотан (фторотан)
- Дантролен
- Изониазид
- Метилдопа
- Нитрофураны
- Сульфаниламиды
- Этиловый спирт и др.

# Лекарства, способствующие развитию иммуноопосредованных поражений печени

- Острый и хронический гепатит: **диклофенак**, галотан, метилдопа
- Холестаз: **ингибиторы АПФ**, **амоксциллин+клавулоновая кислота**, сульфаниламиды, эритромицин, трициклические антидепрессанты, amitриптилин

**NB!**

Один лекарственный  
препарат может приводить к  
развитию **различных**  
поражений печени

# Морфологические варианты лекарственных гепатопатий

- 1) некроз гепатоцитов III зоны ацинуса;
- 2) некроз гепатоцитов I зоны ацинуса;
- 3) митохондриальные цитопатии;
- 4) лекарственно-индуцированный **фиброз печени**;
- 5) поражение **сосудов печени** (веннокклюзионная болезнь)
- 6) **острый лекарственный гепатит**;
- 7) **хронический лекарственный гепатит**;
- 8) поражение по типу реакции гиперчувствительности;
- 9) **лекарственный канальцевый холестаза**;
- 10) **паренхиматозно-канальцевый холестаза**;
- 11) **внутрипротоковый холестаза**;
- 12) лекарственно-индуцированный билиарный сладж;
- 13) лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит;
- 14) лекарственно-индуцированные опухоли печени



# Лекарственные поражения печени: классификация

(на основании результатов лабораторных исследований)

- гепатоцеллюлярный (АЛТ > 2 N, ЩФ = N, АЛТ/ЩФ > 5 N)
- холестатический (АЛТ = N, ЩФ > 2 N, АЛТ/ЩФ < 2 N)
- смешанный (АЛТ > 2 N, ЩФ > 2 N, АЛТ/ЩФ – 2–5 N).

## **субклинические формы**

**(могут спонтанно исчезать даже в случае продолжения приема препарата)**



## **фульминантный гепатит**

**(часто требует экстренной трансплантации печени)**

# Клиника лекарственных поражений печени

1. Бессимптомное течение
2. Тошнота, снижение аппетита, анорексия, недомогание, усталость и дискомфорт в правом подреберье
3. Острое начало, асцит, **желтуха**, боль в животе и клиника печеночной недостаточности или даже печеночной комы (обструкция синусоидов)
4. Лихорадка, сыпь, лимфаденопатия и эозинофилия (иммуноопосредованные реакции гиперчувствительности)

# Диагностика

**Первый шаг** к установлению диагноза лекарственного поражения печени – тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, об их дозировке и продолжительности приема.

Для исключения вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других форм патологии печени необходимо выполнить комплекс лабораторных и инструментальных исследований, при этом всегда нужно помнить о возможности сочетанного поражения: лекарственного и другого заболевания печени.

Специфические гистологические изменения при лекарственных поражениях печени также отсутствуют.

Наиболее **типичные** из них – **гранулемы**, значительна **примесь эозинофилов** в воспалительном инфильтрате, четкая **зона демаркации** между участком некроза и непораженной паренхимой, диспропорционально выраженные патологические изменения по сравнению с удовлетворительным общим состоянием больного и нерезким изменением результатов печеночных тестов.

# ДИАГНОЗ ОСТРОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ

(консенсус, Париж, 1989)

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ

*РЕАКЦИЯ НА ОТМЕНУ ЛЕКАРСТВЕННОГО*

*ПРЕПАРАТА*

*Очень вероятно:* уменьшение на **50%** или более от имеющегося уровня АЛТ **через 8 дней** после отмены без повышения в дальнейшем в течение месяца

*Менее вероятно:* снижение АЛТ на **50%** и более в течение **30** дней после отмены

*Невероятно:* колебания АЛТ после отмены

*Повторное назначение лекарства:*

*Положительный ответ:* подъем АЛТ в 2 и более раз

*Отрицательный ответ:* отсутствует подъем АЛТ в 2 и более раз; с учетом назначения препарата в той же дозе, сочетании лекарств, длительностью как и в первый раз

Мой доктор сказал: "Только один бокал вина в день" ....



перевод [www.anekdotov.net](http://www.anekdotov.net)

# *Алкогольный гепатит*

- **Причины:**
- прием алкоголя в больших дозах
- приемом суррогатов алкоголя
- около 85% этанола окисляются цитозольным ферментом алкогольдегидрогеназой желудка и печени до ацетальдегида. Ацетальдегид, в свою очередь, при помощи печеночного митохондриального фермента алкогольдегидрогеназы подвергается дальнейшему окислению до ацетата через стадию ацетил-СоА

# Алкогольный гепатит

Морфология:

жировая дистрофия (стеатоз печени), сначала во 2-й и 3-й зонах дольки, а затем и диффузно. При развернутой картине острого алкогольного гепатита гепатоциты находятся в стадии баллонной и жировой дистрофии. В той или иной степени выражены фиброз с перисинусоидальным расположением коллагеновых волокон, лобулярная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами с участками фокального некроза. При нарастании явлений фиброза формируется микронодулярный цирроз, нередко без признаков активного воспаления



# Опросник AUDIT

## Alcohol Use Disorders Identification Test (I)

### 1. Часто ли Вы употребляете алкоголь?

(0) - никогда, (1) - раз в месяц или реже, (2) - 2-4 раза в месяц, (3) - 2-3 раза в неделю, (4) - 4 раза в неделю или чаще

### 2. Какова Ваша обычная доза алкогольных напитков в день, когда Вы выпиваете?

(0) - 1 или 2, (1) - 3 или 4, (2) - 5 или 6, (3) - 7-9, (4) - 10 и более

### 3. Часто ли Вы выпиваете 180 мл водки (450 мл вина) в течение дня?

(0) - никогда, (1) - реже чем раз в месяц, (2) - каждый месяц, (3) - еженедельно, (4) - ежедневно

### 4. Как часто за последний год Вам необходимо было выпить утром для устранения похмелья?

(0) - никогда, (1) - реже чем раз в месяц, (2) - 1 раз в месяц, (3) - еженедельно, (4) - ежедневно

### 5. Как часто за последний год у Вас возникало чувство вины на следующий день после употребления алкоголя?

(0) - никогда, (1) - реже чем раз в месяц, (2) - 1 раз в месяц, (3) - еженедельно, (4) - ежедневно

# Опросник AUDIT

## Alcohol Use Disorders Identification Test (II)

6. Как часто за последний год Вы были не способны вспомнить, что было накануне, из-за того что Вы выпивали ?  
(0) - никогда, (1) - реже чем раз в месяц, (2) – 1 раз в месяц, (3) - еженедельно, (4) - ежедневно
7. Являлось ли когда либо употребление Вами алкоголя причиной телесных повреждений у Вас или у других людей?  
(0) - никогда, (2) – да, но это было более, чем год назад, (4) – да, в течение этого года
8. Случалось ли, что Ваш родственник, знакомый или доктор проявлял озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя либо предлагал прекратить выпивать?  
(0) - никогда, (2) – да, но это было более, чем год назад, (4) – да, в течение этого года

- *Менее 8 баллов – низкая вероятность алкогольной зависимости*
- *8-15 баллов – чрезмерное употребление алкоголя*
- *16-19 – опасное употребление алкоголя*
- *Более 20 баллов – возможно наличие алкогольной зависимости*

# *Алкогольный гепатит*

## **Лечение токсического и алкогольного гепатита**

- устранить действие этиологического агента (отказаться от дальнейшего употребления алкоголя, прекратить прием препаратов, вызвавших патологические изменения в печени)
- детоксикация, заместительная терапия, назначение гепатопротекторов
- плазмаферез, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемо- и энтеросорбция, переливание плазмозамещающих растворов, форсированный диурез (применяются по показаниям в зависимости от степени выраженности печеночной недостаточности)

## *Пьянство – это добровольное безумие*



*Алкоголь гораздо больше горя причиняет, чем радости, всему человечеству, хотя его и употребляют ради радости.*

И.П. Павлов

# *Аутоиммунный гепатит*

## **Определение**

Представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание печени, характеризующееся развитием воспаления, фиброза, цирроза и в ряде случаев - печеночной недостаточности.

Первое описание Z. Waldenstrom хронического гепатита с «сосудистыми звездочками», высокими показателями СОЭ, гипергаммаглобулинемией и хорошим эффектом от лечения кортикотропином у 6 молодых женщин относится к 1950 году.

# *Аутоиммунный гепатит*

## **Классификация**

- В соответствии с профилем выявляемых аутоантител выделяют 2 типа аутоиммунного гепатита:
- АИГ 1-го типа
- АИГ 2-го типа

# Аутоиммунный гепатит

## Классификация

- **АИГ 1-го типа** характеризуется наличием антинуклеарных антител и/или антител к гладкой мускулатуре, антител к растворимому печеночному антигену (SLA/LP), к актину или атипичных антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител с перинуклеарным окрашиванием (pANNA)
- **На долю АИГ 1-го типа приходится 85% всех случаев АИГ**
- Данный вариант аутоиммунного гепатита встречается во всех регионах мира, **наблюдается преимущественно у женщин (8:1), поражает лиц любого возраста, отвечает на кортикостероидную терапию, характеризуется менее частым развитием внепеченочных проявлений и хорошим прогнозом**

# Аутоиммунный гепатит

Классификация :

- **АИГ 2-го типа** отличается наличием **печеночно-почечных микросомальных антител 1-го типа (LKM 1-АБ)** в сыворотке. Высокие титры LKM1-Ab ошибочно принимают за АМА , которые в реакции непрямой флюоресценции связываются с дистальными клетками эпителия почечных канальцев и обкладочными клетками желудка мышей, а LKM1-Ab - с клетками проксимального эпителия почечных канальцев и гепатоцитами мышей. При избыточной реактивности эпителия канальцев эти отличия становятся малозаметными, и LKM 1-АБ ошибочно принимают за антимиохондриальные антитела
- **На долю АИГ 2-го типа приходится до 15% случаев АИГ**



# *Аутоиммунный гепатит*

**АИГ** составляет 10-20% всего спектра хронического гепатита вирусной и невирусной природы и представляет неоднородную группу заболеваний печени, трудных для верификации диагноза

**АИГ является нередко диагнозом исключения:** необходимо исключить наличие у больного **наследственных заболеваний** - болезни Вильсона-Коновалова и дефицита альфа-1-антитрипсина, вирусного гепатита, стеатогепатита, других аутоиммунных заболеваний печени - ПБЦ и ПСХ

# *Клиника АИТ*

- астенический синдром
- лихорадка
- суставной синдром
- лимфоаденопатия, спленомегалия
- поражение ЖКТ
- поражение органов дыхания
- поражение сердечно – сосудистой системы
- поражение кожи

### Таблица 3. Внепеченочные поражения при аутоиммунном гепатите

Поражение системы крови	Аутоиммунная гемолитическая анемия Тромбоцитопеническая пурпура Пернициозная анемия Гиперэозинофилия
Поражение кишечника	Болезнь Крона Язвенный колит Целиакия
Ревматические болезни	Артрит, артралгии Ревматоидный артрит CREST синдром Системная склеродермия Синдром Шегрена Полимиозит
Эндокринные болезни	Аутоиммунный тиреоидит Сахарный диабет 1 типа
Поражение легких	Фиброзирующий альвеолит Пневмонит Первичная легочная гипертензия
Другие	Лихорадка Аменорея Хронический гломерулонефрит Тубулоинтерстициальный нефрит Витилиго Алопеция Увеит Узловатая эритема Плоский лишай

# Аутоантитела при АИТ

- ANA – *антинуклеарные антитела* у 40-60%
- SMA (smooth muscles Ab) - *антитела к гладкой мускулатуре* (более специфичны)
- AAA – *антиактиновые антитела* (специфичны для АИГ - 1)
- LKM -1 (liver-kidney microsomal Ab)- *антитела к микросомальному антигену печени и почек* (чаще при АИГ - 2)
- SLA/LP (soluble liver antigen) *антитела к растворимому антигену печени, идентичные антителам печени и ПЖ* (высоко специфичны для АИГ - 1)

# Аутоантитела при АИТ

- LSP - антитела к печёночному специфическому протеину (АИГ – 1 и гепатит В)
- ASGPR – антитела к асиалогликопротеиновому рецептору (АИГ – 1 и ПБЦ)
- АМА – антимитохондриальные антитела (АИГ – 1 и ПБЦ)
- р-ANCA - антитела против цитоплазматических антигенов нейтрофилов (АИГ – 1, ПБЦ и ПСХ)

# Аутоиммунный гепатит

**Клинический спектр** АИГ варьирует от тяжелого острого гепатита, иногда фульминантного течения, хронического гепатита различной степени тяжести и выраженности воспалительной активности в печени до атипично протекающих наблюдений без свойственных данной форме гепатита аутоантител в сыворотке крови. Наличие морфологической картины центролобулярных некрозов в 3-й зоне гепатоцитов, поражения желчных протоков наряду с признаками АИГ и клинических проявлений других аутоиммунных заболеваний печени - ПБЦ или ПСХ, получили название **перекрестных синдромов или вариантных форм АИГ**

У 50% больных АИГ проявляется лишь лабораторными признаками хронического гепатита (гипертрансаминаземия, гипергаммаглобулинемия)

У 30% больных при первом обследовании выявляют цирроз печени, а у 20-40% больных - аутоиммунные внепеченочные синдромы

# Аутоиммунный гепатит

- **Диагностика:**
- женский пол
- повышение уровня АЛТ, АСТ
- низкий уровень ЩФ
- гипергаммаглобулинемия с повышением IgG сыворотки
- антитела к гладкой мускулатуре (АГМ)
- положительные антинуклеарные антитела (АНА) (по крайней мере 1:80)
- антитела к гладкой мускулатуре (АГМ) (по крайней мере 1:80) печеночно-почечные микросомальные антитела 1-го типа (LKM-1)

# Аутоиммунный гепатит

- **Диагностика:**
- отсутствие в сыворотке крови маркеров вирусных инфекций
- отрицание больным злоупотребления алкоголем
- отсутствие указаний на переливание крови или применение гепатотоксичных лекарственных средств в анамнезе
- АНА, АГМ, LKM-1 представляют основные серологические маркеры АИГ, но не являются специфичными, титр их варьирует в течение болезни, низкий титр этих антител не исключает диагноз АИГ, как и высокий титр не означает полную уверенность в наличии АИГ



# *Лабораторно - инструментальная диагностика АИТ*

- повышение уровня трансаминаз
- ОАК – цитопения, ускорение СОЭ
- электрофорез белков - гипер -  $\gamma$  – глобулинемия
- выявление аутоантител
- минилапароскопия - расширение лимфатических протоков, зернистость поверхности
- биопсия - перипортальный гепатит, ступенчатые и мостовидные некрозы

# ПОКАЗАНИЯ К ЛЕЧЕНИЮ АУТОИММУННОГО ГЕПАТИТА

<b>Абсолютные</b>	<b>Относительные</b>	<b>Лечение не проводится</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▶ выраженные симптомы</li><li>▶ прогрессирование</li><li>▶ АЛТ &gt; 10 норм</li><li>▶ АСТ &gt; 5 норм + <math>\gamma</math>-глобулины &gt; 2 норм</li><li>▶ Мостовидные или мультилобулярные некрозы</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ Симптомы умеренно выражены или отсутствуют</li><li>▶ АЛТ 3- 9 норм</li><li>▶ <math>\gamma</math>-глобулины &lt; 2 норм</li><li>▶ перипортальный гепатит</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▶ бессимптомное течение с небольшими лабораторными изменениями</li><li>▶ АЛТ &lt; 3 норм</li><li>▶ выраженная цитопения</li><li>▶ портальный гепатит</li><li>▶ цирроз</li></ul>

# Аутоиммунный гепатит

## Лечение

- Кортикостероиды эффективны у 36-100% больных, но позднее лечение имеет негативное влияние на прогноз
- Циклоспорин
- Такролимус
- Микофенолата мофетил
- 6-меркаптопурин
- Будесонид (Буденофальк)

# Гепатозы (определение)

Это группа заболеваний печени, которые характеризуются нарушением обмена веществ в гепатоцитах и развитием в них **дистрофических изменений**. При этом **воспалительные явления отсутствуют или выражены незначительно**.

**СИНОНИМЫ:** жировой гепатоз, стеатоз, жировая инфильтрация, жировая дистрофия печени (ЖДП), жирная печень. Полиэтиологическое поражение печени с ожирением печеночных клеток.

# *Классификация гепатозов*

- Жировая дистрофия печени
- Пигментные дистрофии печени
- Амилоидоз печени

# *Жировая дистрофия печени*

Заболевания печени, сопровождающиеся ожирением печеночных клеток.

## *Этиология:*

- алкоголизм
- общее ожирение
- избыточное поступление жиров в пищу или их избыточное накопление в крови
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, тиреотоксикоз)
- токсические факторы
- бактериальные факторы

# *Жировая дистрофия печени*

**Патогенез:** нарушение метаболизма липидов в гепатоцитах и образование липопротеидов.

Различают два патогенетических механизма:

- повышенное поступление жира в печень как следствие перегрузки ее пищевым жиром и углеводами, обеднения печени гликогеном, нарушения окисления жиров;
- затруднение удаления жира из печени вследствие пониженного образования бета-липопротеидов, фосфолипидов, лецитина. Состояние торможения выхода жира из печени развивается при дефиците липотропных факторов и белка.

# *Жировая дистрофия печени*

## *Клиническая картина:*

Около половины больных, страдающих ЖДП, не предъявляют каких-либо жалоб, т.е. имеет место “малосимптомная” форма. Основной жалобой является постоянная боль в правом подреберье тупого, ноющего характера. Выражены диспепсические расстройства (тошнота, рвота, неустойчивый стул), астено-вегетативные расстройства (слабость, быстрая утомляемость, головная боль).



# *Жировая дистрофия печени*

**Клиническая картина:** в редких случаях наблюдается: похудание, вздутие живота, кожный зуд. Печень умеренно увеличена, с гладкой поверхностью, умеренной плотности, с закругленным или острым краем, болезненная при пальпации.

Спленомегалия не характерна

Отличительными чертами являются наличие множества субъективных жалоб и стертость объективных проявлений болезни.

# *Жировая дистрофия печени*

**Осложнения.** Для ЖДП характерно относительно благоприятное течение во многих случаях. Однако он может нередко трансформироваться в хронический гепатит и цирроз печени.

# Жировая дистрофия печени

**Диагностика.** В половине случаев наблюдается повышение холестерина, фракции бета-липопротеидов и общего белка сыворотки крови. Изменение тимоловой пробы, повышение фракции гамма-глобулинов, активности трансфераз отмечаются у отдельных больных. Наиболее чувствительная функциональная проба-бромсульфалеиновая: **задержка ретенции бромсульфалеина отмечается более чем у половины больных.**

# *Жировая дистрофия печени*

**Диагностика.** Решающее значение принадлежит пункционной биопсии печени. Гистологическое исследование выявляет диффузное ожирение, при котором большинство печеночных клеток во всех отделах долек заполнено каплями жира. Ожирение носит характер мелкокапельного, крупнокапельного и смешанного с наличием мелких и крупных жировых вакуолей. В отдельных местах встречаются мелкие пролифераты клеток Купфера, изредка в синусоидах в небольшом количестве заметны лимфоидные и гистоцитарные элементы.

# *Жировая дистрофия печени*

**Дифференциальный диагноз** необходимо проводить с хроническими гепатитами. Следует учитывать данные анамнеза, эпидемиологические данные. При ЖДП обычно не увеличивается селезенка, при гепатитах она увеличена. Этот же признак позволяет с известной степенью уверенности дифференцировать ЖДП с циррозом печени. При циррозе печени обычно имеются “печеночные стигматы”, что не наблюдается при ЖДП. При ЖДП отсутствуют признаки портальной гипертензии, характерные для портального цирроза.

# *Жировая дистрофия печени*

**Дифференциальный диагноз.** Затруднителен с так называемыми врожденными (негемолитическими) функциональными гипербилирубинемиями (пигментными дистрофиями печени). Отличительным признаком является то, что при этих заболеваниях наблюдаются почти постоянные, но в большинстве случаев незначительные гипербилирубинемия и желтуха, однако функциональные печеночные пробы, как правило, не изменены; морфология печени не нарушена (по данным пункционной биопсии).

# *Жировая дистрофия печени*

**Лечение.** Необходимо стремиться к прекращению воздействия этиологического начала, категорически запрещается прием алкогольных напитков. Назначают диету № 5 с повышенным содержанием животных белков — до 100-120 г в сутки. Ограничивают поступление в организм жиров, особенно тугоплавких, животного происхождения. Показаны липотропные средства: витамин В<sub>12</sub> с фолиевой кислотой, липоевая кислота, экстракты и гидролизаты печени.

# *Жировая дистрофия печени*

**Прогноз** «малосимптомной» формы ЖДП в большинстве случаев благоприятный.

При постоянном злоупотреблении алкоголем в сочетании с голоданием или белковой недостаточностью имеет место ЖДП с выраженной клинической симптоматикой: тяжелыми желудочно-кишечными расстройствами, желтухой. Эти симптомы часто сочетаются с инфекцией верхних дыхательных путей. Морфологическая картина характеризуется подострой или хронической токсической дистрофией с коагуляцией цитоплазмы гепатоцитов.



# *Жировая дистрофия печени*

При постоянном злоупотреблении алкоголем **прогноз** неблагоприятный. Наблюдается быстрый переход в цирроз печени. В последующем к смертельным исходам приводит чаще всего печеночная кома, сердечно-сосудистая недостаточность, обусловленная жировой эмболией сосудов легких, присоединяющаяся пневмония, эрозивный гастрит.

# *Пигментная дистрофия печени*

Функциональная гипербилирубинемия (пигментный гепатоз) – поражение печени дистрофического генеза, которое передается по наследству. Патология развивается из-за детерминированных энзимопатий, обусловленных генетическими изменениями. Функционально это проявляется в виде нарушения обмена билирубина в печени.

# *Пигментная дистрофия печени*

**Определение:** ферментопатические гипербилирубинемии, доброкачественные гипербилирубинемии — заболевания, обусловленные наследственным нарушением обмена билирубина, проявляющиеся хронической или перемежающейся желтухой без выраженного изменения структуры и функции печени и явных признаков повышенного гемолиза и холестаза

# *Пигментная дистрофия печени*

По характеру гипербилирубинемии выделяют : с **непрямой** (неконъюгированной)

гипербилирубинемией – синдром Жильбера и синдром Криглера –Найяра

**прямой** (конъюгированной) гипербилирубинемией - синдром Дабина -Джонсона и синдром Ротора

# *Синдром Жильбера*

Описан в 1901г. (Gilbert A., Lereboullet P.). Авторы наблюдали у молодых людей перемежающуюся желтуху без признаков гемолиза, закупорки желчных путей и поражения печени, обозначив ее простой семейной холемией. E. Meulengracht (1938) предложил термин ювенильная интермиттирующая желтуха. В дальнейшем это нарушение пигментного обмена было описано под различными названиями — семейная негемолитическая желтуха, конституциональная дисфункция печени, доброкачественная гипербилирубинемия, функциональная гипербилирубинемия, ретенционные желтухи.

# Синдром Жильбера

**Эпидемиология.** Самая частая форма наследственной пигментной дистрофии печени, которая выявляется у 1-5% населения.

- среди европейцев (2-5%)
- азиатов (3%)
- африканцев (36%)

Заболевание впервые проявляется в юношеском и молодом возрасте, в 8-10 раз чаще у мужчин.

Из числа всех больных желтухой 5 % пациентов имеют диагноз «синдромом Жильбера».

# Синдром Жильбера

Патогенез:

нарушение захвата билирубина микросомами васкулярного полюса гепатоцита, нарушение его транспорта глутатион-S-трансферазой, доставляющей неконъюгированный билирубин к микросомам гепатоцитов, а также неполноценность фермента микросом уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы, при помощи которого осуществляется конъюгация билирубина с глюкуроновой и другими кислотами.

# Синдром Жильбера

## Течение:

- Может появиться у ребенка практически сразу после его рождения или спустя несколько лет.
- Интенсивность желтухи в большинстве случаев незначительная, может усиливаться под влиянием алкоголя, любых инфекционных заболеваний, после физического переутомления.



# Синдром Жильбера

**Классификация:** подразделяется на два вида: наследственная и приобретенная (?).

**Наследственная** - никак не связана с вирусным гепатитом

**Приобретенная** – первые симптомы заболевания появляются **сразу после вирусного гепатита**. Вирус, таким образом, провоцирует генетически обусловленный дефект обмена билирубина. Несмотря на то, что причины пигментной дистрофии при конституциональной и постгепатитной форме патологии различны, их проявления практически ничем не отличаются.

# Синдром Жильбера

**Клиника:** Жалобы на боли в животе, общую слабость, повышенную утомляемость, понижение аппетита, тошноту, горечь во рту, изжогу, отрыжку. Боли обычно носят ноющий характер, чаще в правом подреберье, иногда с отдачей в правую лопатку. Основной признак - желтуха различной степени: от незначительной желтушности склер глаз до выраженной желтухи слизистых и кожных покровов, изредка сопровождаются кожным зудом. Увеличенные размеры печени отмечаются примерно у 60 % больных, селезенки - 10 %.

# Синдром Жильбера

**Диагностика:** повышение уровня билирубина, только в период обострения изменение печеночных проб - повышение активности аланин-трансаминазы, щелочной фосфатазы, снижение уровня белков альбуминов. Примерно у каждого второго больного синдромом Жильбера отмечается сочетание с другими заболеваниями: хроническим гепатитом, ЖДП, холециститом, холангитом, язвенной болезнью, хроническим гастритом, энтероколитом, которые определяют изменения клиники.

# Синдром Жильбера

Лечение:

Фенобарбитал от 0,05 до 0,2 г в сутки в течение 2-4 нед. Под его влиянием снижается уровень билирубина в крови и исчезают диспептические явления. Иногда возникают вялость, сонливость, атаксия. В этих случаях назначаются минимальные количества препарата (0,05 г) перед сном, что позволяет принимать его длительное время.

Можно применять кордиамин по 30-40 капель 2-3 раза в день в течение недели.

# Синдром Жильбера

## Лечение:

- Диета с ограничением тугоплавких жиров и продуктов содержащих консерванты.
- Витаминотерапия - особенно витамины группы В.
- Санация хронических очагов инфекции и лечение имеющейся патологии желчевыводящих путей.
- В критических случаях — обменное переливание крови.
- Возможен курсовой приём гепатопротекторов
- Желчегонные средства в период обострений

# Синдром Жильбера

**Прогноз:** благоприятный. Гипербилирубинемия сохраняется пожизненно, однако не сопровождается повышением смертности. Прогрессирующие изменения в печени обычно не развиваются. При страховании жизни таких людей их относят к группе обычного риска. При лечении фенобарбиталом или кордиамином уровень билирубина снижается до нормы. Необходимо предупредить больных, что желтуха может появиться после интеркуррентных инфекций, повторных рвот и пропущенного приёма пищи.

# Синдром Криглера-Найяра

Первое описание этого синдрома было сделано в 1952 г. у 7 **больных**, принадлежавших к трем родственным семьям.

В литературе имеются описания около 90 наблюдений, что свидетельствует о редкости этой патологии. Была описана врожденная хроническая негемолитическая желтуха с повышенным содержанием несвязанного билирубина у новорожденных.

Синдром Криглера-Найяра, или желтуха, генетически обусловлена и связана с **полным или частичным недостатком глюкуронилтрансферазы**.

# Синдром Криглера-Найяра

**Классификация:** подразделяется на два типа.

При первом типе течение болезни достаточно тяжелое. Повышение билирубина в крови появляется сразу после рождения ребенка. Желтуха очень интенсивная. Большое количество билирубина оказывает токсическое действие на нервную систему: появляются судороги, нарушения тонуса мышц, нистагм. В дальнейшем ребенок отстает в психическом и физическом развитии.

Большинство больных, как правило, умирают в раннем детстве от тяжелых неврологических поражений.



# Синдром Криглера-Найяра

## Классификация:

Второй тип (синдром Ариаса) описан впервые Ариасом. Желтуха развития обычно не столь выражена. В крови определяется несвязанный билирубин, но его концентрация в сыворотке колеблется в пределах 100-340 мкмоль/л (редко он бывает выше), поэтому поражений нервной системы вследствие билирубиновой интоксикации не наблюдается. **Иногда желтуха впервые проявляется уже во взрослом возрасте.** Неврологические нарушения редки и слабо выражены, могут отсутствовать совсем. Желчь окрашена, в кале выявляется значительное количество желчных пигментов; в моче желчные пигменты отсутствуют; применение фенобарбитала приводит к уменьшению содержания билирубина в сыворотке крови.

# *Синдром Криглера-Найяра*

## *Диагностика.*

Основана на клинических проявлениях заболевания и семейном его характере. Необходимо дифференцировать его от желтух у новорожденных и от желтух, обусловленных увеличением свободного билирубина в крови (физиологический желтуха, переходящая семейная гипербилирубинемия, гемолитические желтухи различного генеза).

# *Синдром Криглера-Найяра*

## **Лечение:**

При синдроме Криглера-Найяра рекомендуется **фототерапия** (лампы дневного света, кварцевые, прямой солнечный свет), обменные гемотрансфузии

# Синдром Криглера-Найяра

## Прогноз.

При первом типе полностью отсутствует фермент глюкоронилтрансфераза и печень не способна перерабатывать билирубин. В крови пациента резко повышается количество билирубина, не связанного с глюкуроновой кислотой. **Прогноз неблагоприятный!**

Второй тип протекает более доброкачественно, содержание билирубина в крови не такое высокое, токсическое действие на центральную нервную систему выражено слабо

# Синдром Дабина-Джонсона

В 1954 г. T. N. Dubin, G. D. Johnson, Sprinz, Nelson описали особую форму гипербилирубинемий, которая отличалась от известных ранее разновидностей доброкачественной гипербилирубинемии **более высоким уровнем билирубина сыворотки крови с прямой реакцией** Ван ден Берга. При лапароскопии обнаруживается зеленовато-коричневая окраска печени при нормальном желчном пузыре. Гистологическое исследование выявляет отложение в печеночных клетках крупнозернистого коричневого пигмента. По своим физическим свойствам и гистохимическим реакциям пигмент аналогичен липофусцину

# *Синдром Дабина-Джонсона*

Синдромы Дабина-Джонсона и Ротора развиваются на фоне повышения конъюгированного билирубина из-за нарушения, в большинстве случаев, выделения гепатоцитами пигмента, что при синдроме Ротора выражено в меньшей степени.

# Синдром Дабина-Джонсона

## Патогенез.

В основе синдрома Дабина-Джонсона лежит **врожденный дефект нарушения выделительной функции клеток печени**

Нарушается выделение билирубина из клеток печени, развивается повышенное содержание билирубина крови

Отмечается нарушение выделения контрастных веществ, используемых при исследовании

Выделение желчных кислот не нарушается.

**Процесс развития синдрома Дабина-Джонсона недостаточно изучен**

По-видимому, основное значение имеет дефект ферментных систем, транспортирующих свободный билирубин из клеток печени в желчь.

Процесс развития синдрома Ротора аналогичен развитию синдрома Дабина-Джонсона, но дефект выделения билирубина выражен меньше

# Синдром Дабина-Джонсона

## Клиника.

Первые клинические признаки синдрома Дабина-Джонсона обнаруживаются в период от рождения и до 25 лет. Чаще болеют мужчины. **Основной признак заболевания - хроническая или периодическая желтуха, нерезко выраженная.**

Желтуха сопровождается утомляемостью, тошнотой, снижением аппетита, иногда болями в животе; редко - неинтенсивным кожным зудом. Содержание в крови билирубина повышено до 20-50 мкмоль/л (редко до 80-90 мкмоль/л за счет преимущественного увеличения прямого билирубина).



# Синдром Дабина-Джонсона

## Диагностика.

Основана на методике исключения прочих патологий

Исключается острый вирусный гепатит или рецидив хронически протекающего активного гепатита.

Изучается генетический фон пациента, собирается эпидемиологический анамнез, также больного расспрашивают о наличии продромальных проявлений, сопровождающих острый вирусный гепатит

Определяются также размеры и плотность печени и селезенки

Изучение результатов анализов позволяет принять во внимание уровень билирубина в сыворотке крови и отдельных его фракций

# *Синдром Дабина-Джонсона*

**Лечение. Прогноз.**

Синдром Дабина-Джонсона и синдром Ротора в настоящее время **не имеет определенной схемы лечения.** Нередко осложняется развитием желчно-каменной болезни. **Прогноз благоприятный**

# *Синдром Ротора*

В 1948 г. А. В. Rotor, L. Manahan, A. Forentin описали вариант семейной негемолитической желтухи при повышении содержания билирубина в сыворотке с прямой реакцией Ван ден Берга и нормальной морфологической картиной печени. Подобное состояние известно под названием синдрома Ротора, хотя многие считают его лишь вариантом болезни Дабина—Джонсона.

# Синдром Ротора

## Клиника.

Синдром Ротора или хроническая семейная негемолитическая желтуха – наследственное заболевание. Причина его та же, что и синдрома Дабина-Джонсона, но все проявления заболевания выражены меньше. Желтуха выражена слабо. Повышение билирубина в крови менее значительно. Моча темная. Пациенты могут не предъявлять жалоб. Заболевание течет хронически, много лет, существенно не нарушая жизнь пациента.

# Синдром Ротора

## Лечение. Прогноз.

Лечения нет.

Увеличивается связанный билирубин, но без отложения меланина. Проявления те же, что при синдроме Жильбера, основное различие - периодически бывает темная моча (выделение уробилиногена). Время от времени моча дает положительную реакцию на желчные пигменты. Заболевание длится много лет без какого-либо влияния на здоровье. Прогноз благоприятный.

*Лечебное питание - обязательный компонент  
комплексной терапии!!!*

«Питание больного является тем основным фоном, на котором следует применять другие терапевтические факторы. **Там, где нет лечебного питания, нет рационального лечения».**

*М.И.Певзнер*

# Послесловие

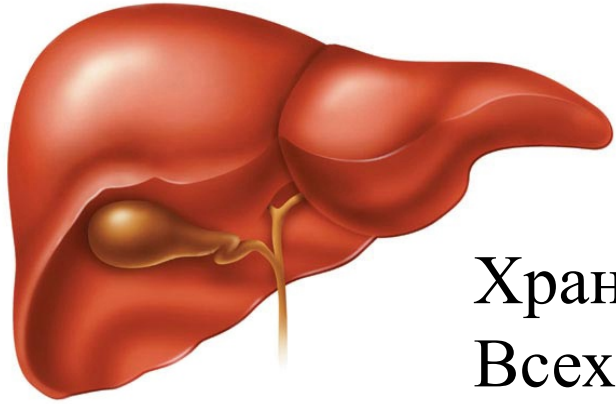
*«...неспособность врача обеспечить питание больного должно расцениваться как решение умышленно уморить его голодом. Решение, для которого в большинстве случаев, было бы трудно подобрать оправдание...»*

*Арвид Вретлинд*

Студент — это не сосуд,  
который надо заполнить  
знаниями, а факел, который  
нужно зажечь.

*Л. А. Арцимович*





Храни премного печень – от неё  
Всех органов зависит бытиё.  
Запомни: в ней основа всех основ,  
Здоров дух печени – и организм здоров.

Абу Али ибн Сина  
(Авиценна)

*Берегите Вашу печень!*